



16

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 56 433 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**G 01 N 33/50**  
G 01 N 33/543  
G 01 N 33/68  
C 12 Q 1/68

②① Aktenzeichen: 101 56 433.3  
②② Anmeldetag: 16. 11. 2001  
④③ Offenlegungstag: 31. 10. 2002

DE 101 56 433 A 1

⑥⑥ Innere Priorität:  
101 20 663. 1 27. 04. 2001

⑦① Anmelder:  
febit ag, 68167 Mannheim, DE

⑦④ Vertreter:  
Weickmann & Weickmann, 81679 München

⑦② Erfinder:  
Beier, Markus, Dr., 69121 Heidelberg, DE; Stähler,  
Cord F., 69469 Weinheim, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Verfahren und Vorrichtungen zur elektronischen Bestimmung von Analyten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten durch elektronische Detektion unter Verwendung eines mikrofluidischen Trägers.

DE 101 56 433 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten durch elektronische Detektion unter Verwendung eines mikrofluidischen Trägers.

[0002] In den letzten Jahren wurde mit der Technologie von auf einem Träger immobilisierten Rezeptorarrays, z. B. DNA-Chips, ein wertvolles Mittel geschaffen, das es erlaubt, komplexe Analytbestimmungsverfahren schnell und hochparallel durchzuführen. Das den Rezeptorarrays zugrunde liegende biophysikalische Prinzip ist das der Wechselwirkung eines spezifischen immobilisierten Rezeptors mit einem in einer Flüssigphase vorhandenen Analyten, beispielsweise durch Nukleinsäurehybridisierung, wobei auf dem Träger eine Vielzahl von Rezeptoren, z. B. Hybridisierungs- sonden, angebracht sind, die mit in der Probe vorhandenen Analyten, z. B. komplementären Nukleinsäureanalyten, spezifisch binden.

[0003] Ein Bindungsereignis zwischen immobilisiertem Rezeptor und Analyt wird üblicherweise durch Detektion einer Markierungsgruppe nachgewiesen, die an den Analyten gebunden ist. Ein Träger und ein Verfahren zur Analytbestimmung, die eine integrierte Synthese von Rezeptoren und Analyse erlauben, sind z. B. in WO 00/13018 beschrieben. Ein Nachteil solcher Träger und Verfahren besteht jedoch darin, dass die Bindung von Analyten ohne Markierungsgruppe an den Rezeptor nicht ohne Weiteres nachweisbar ist.

[0004] DE 199 01 761, DE 199 21 940 und DE 199 26 457 betreffen Verfahren zur elektrochemischen bzw. elektronischen Detektion von Nukleinsäure-Hybridisierungsereignissen. Dabei dienen einzelsträngige Hybridisierungs- sonden, die mit einem Ende an einer Trägerfläche gebunden und am anderen freien Ende mit einer redoxaktiven Einheit verknüpft sind, als Hybridisierungsmatrix. Durch Hybridisierung eines Nukleinsäureanalyten wird die ursprünglich nicht oder nur schwach vorhandene elektrische Kommunikation zwischen der leitfähigen Oberfläche des Trägers und der redoxaktiven Einheit erhöht. Somit wird die Detektion eines Hybridisierungsereignisses durch elektrochemische Verfahren wie Voltametrie, Amperometrie oder Leitfähigkeitsmessung ermöglicht. Dabei können photoinduzierbare oder chemisch induzierbare redoxaktive Einheiten eingesetzt werden.

[0005] Weitere Verfahren zur elektrochemischen bzw. elektronischen Detektion von Hybridisierungsereignissen sind in WO 93/20230, WO 95/12808, WO 97/41425, WO 98/30893, WO 98/51819, WO 00/11473, WO 99/37819, WO 96/40712, US-A-5,968,745, US-A-5,952,172 und JP-A-92 88 080 beschrieben.

[0006] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein integriertes System bereitzustellen, welches eine hochparallele in situ Herstellung komplexer Populationen von Rezeptoren, immobilisiert in Mikrostrukturen, zum Nachweis von Analyten erlaubt.

[0007] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Bestimmung von Analyten umfassend die Schritte:

- (a) Bereitstellen einer Vorrichtung umfassend
  - (i) eine Lichtquellenmatrix,
  - (ii) einen mikrofluidischen Träger mit Kanälen, in denen sich mehrere vorbestimmte Bereiche befinden, an denen jeweils unterschiedliche Rezeptoren auf dem Träger immobilisiert sind,
  - (iii) Mittel zur Zufuhr von Fluids zum Träger und zur Ableitung von Fluids aus dem Träger und

(iv) eine elektronische Detektionsmatrix mit mehreren Elektroden, die den vorbestimmten Bereichen mit immobilisierten Rezeptoren auf dem Träger zugeordnet sind,

(b) Inkontaktbringen des Trägers mit einer Analyten enthaltenden Probe und

(c) Bestimmen der Analyten durch elektronische Detektion über deren Bindung an die auf dem Träger immobilisierten Rezeptoren.

[0008] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten, umfassend

(i) eine Lichtquellenmatrix,

(ii) einen Träger mit Kanälen, in denen sich mehrere vorbestimmte Bereiche befinden, an denen jeweils unterschiedliche Rezeptoren auf dem Träger immobilisiert sind,

(iii) Mittel zur Zufuhr von Fluids zum Träger und zur Ableitung von Fluids aus dem Träger und

(iv) eine elektronische Detektionsmatrix mit mehreren Elektroden, die den vorbestimmten Bereichen mit immobilisierten Rezeptoren auf dem Träger zugeordnet sind.

[0009] Die vorliegende Erfindung zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass das Detektionssystem zur Analytbestimmung eine Lichtquellenmatrix, einen mikrofluidischen Träger und eine elektronische Detektionsmatrix in einem zumindest teilweise integrierten Aufbau kombiniert. Dieses Detektionssystem kann zur integrierten Synthese und Analyse eingesetzt werden, insbesondere zum Aufbau komplexer Träger, z. B. Biochips, und zur Analyse komplexer Proben, z. B. zur Genom-, Genexpressions- oder Proteomanalyse.

[0010] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Synthese der Rezeptoren in situ auf dem Träger, beispielsweise indem Fluid mit Rezeptorsynthesebausteinen über den Träger geleitet wird, die Bausteine an jeweils vorbestimmten Bereichen auf dem Träger orts- oder/und zeit-spezifisch immobilisiert werden und diese Schritte wiederholt werden, bis die gewünschten Rezeptoren an den jeweils vorbestimmten Bereichen auf dem Träger synthetisiert worden sind. Diese Rezeptorsynthese umfasst vorzugsweise mindestens einen durch die Lichtquellenmatrix initiierten Belichtungsschritt oder/und einen durch die elektronische Detektionsmatrix vermittelten Prozessschritt sowie eine online-Prozessüberwachung, beispielsweise unter Verwendung der elektronischen Detektionsmatrix. Hierbei können für die Rezeptorsynthese elektronisch abspaltbare Schutzgruppen, wie etwa p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-(p-Nitrophenyl)ethyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrobenzyloxycarbonyl oder/und 2,4-(p-Dinitrophenyl)ethyloxycarbonyl verwendet werden.

[0011] Die Lichtquellenmatrix ist vorzugsweise eine programmierbare Lichtquellenmatrix, z. B. ausgewählt aus einer Lichtventilmatrix, einem Spiegelarray, einem UV-Laserarray und einem UV-LED (Dioden)-Array.

[0012] Der Träger ist eine Flusszelle bzw. eine Mikroflussszelle, d. h. ein mikrofluidischer Träger mit Kanälen, vorzugsweise mit geschlossenen Kanälen, in denen sich die vorbestimmten Positionen mit den jeweils unterschiedlich immobilisierten Rezeptoren befinden. Die Kanäle haben vorzugsweise Durchmesser im Bereich von 10 bis 10 000 µm, besonders bevorzugt von 50 bis 250 µm und können grundsätzlich in beliebiger Form ausgestaltet sein, z. B. mit rundem, ovalem, quadratischem oder rechteckigem Querschnitt.

[0013] Die elektronische Detektionsmatrix enthält mehrere Elektroden, wobei diese Elektroden denjenigen Bereichen des Trägers zugeordnet sind, auf denen Rezeptoren immobilisiert sind. Vorzugsweise ist einem Bereich mit jeweils gleichen Rezeptoren eine separate Elektrode zugeordnet, die beispielsweise von einem Isolatorbereich umgeben sein kann. Die Elektroden der elektronischen Detektionsmatrix enthalten ein leitfähiges Material, wie etwa ein Metall, z. B. Silizium, ein leitfähiges Polymer oder ein leitfähiges Glas. Vorzugsweise bilden die Elektroden einen integralen Bestandteil des mikrofluidischen Trägers und können beispielsweise einen Teil der Wände der Mikrokanäle des Trägers bilden. Weiterhin ist der Träger vorzugsweise mindestens teilweise optisch transparent, insbesondere auf der der Lichtquellenmatrix zugewandten Seite. Es ist jedoch nicht notwendig, dass der Träger auf beiden Seiten optisch transparent ist. Die Fläche der Elektroden liegt vorzugsweise im Bereich von 15 bis 250.000  $\mu\text{m}^2$ , besonders bevorzugt im Bereich von 15 bis 2.500  $\mu\text{m}^2$ .

[0014] Die elektronische Detektion kann nach bekannten Techniken (siehe z. B. die oben genannten Dokumente) erfolgen, z. B. durch Messung von Parametern, die sich aufgrund der Bindung eines Analyten an den Rezeptor nachweisbar ändern. Solche Parameter sind z. B. Leitfähigkeit, Impedanz, Spannung oder/und Strom, die über die Elektroden mit einem geeigneten elektronischen Detektor bestimmt werden können. Die Messung kann je nach Aufbau der Analysevorrichtung eine potentiometrische Messung, eine cyclovoltametrische Messung, eine amperometrische Messung, eine chronopotenziometrische Messung oder ein anderes geeignetes Messprinzip umfassen.

[0015] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst die Detektion einen durch die Lichtquellenmatrix initiierten Redox-Prozess, der mit der Bindung von Analyten, z. B. durch Hybridisierung, an die auf dem Träger immobilisierten Rezeptoren korreliert.

[0016] Die Rezeptoren werden vorzugsweise ausgewählt aus Biopolymeren, die in situ auf dem Träger aus den entsprechenden Synthesebausteinen durch lichtgesteuerte oder/und chemische Prozesse synthetisiert werden können, z. B. Nukleinsäuren wie DNA, RNA, Nukleinsäureanaloga, wie Peptidnukleinsäuren (PNA), Proteine, Peptide und Kohlenhydrate. Besonders bevorzugt werden die Rezeptoren aus Nukleinsäuren und Nukleinsäureanaloga ausgewählt und die Bindung der Analyten umfasst eine Hybridisierung.

[0017] Die erfindungsgemäße Analytbestimmung umfasst vorzugsweise eine parallele Bestimmung von mehreren Analyten, d. h. es wird ein Träger bereitgestellt, der mehrere unterschiedliche Rezeptoren, die mit jeweils unterschiedlichen Analyten in einer einzigen Probe reagieren können, enthält. Vorzugsweise werden durch das erfindungsgemäße Verfahren mindestens 50, vorzugsweise mindestens 100 und besonders bevorzugt mindestens 200 Analyten parallel bestimmt.

[0018] Die Immobilisierung der Rezeptoren an den Träger kann durch kovalente Bindung, nicht-kovalente Selbstassemblierung, Ladungswechselwirkung oder Kombinationen davon erfolgen. Die kovalente Bindung umfasst vorzugsweise die Bereitstellung einer Trägeroberfläche mit einer chemisch reaktiven Gruppe, an die die Startbausteine zur Rezeptorsynthese, vorzugsweise über einen Spacer bzw. Linker gebunden werden können. Die nicht-kovalente Selbstassemblierung kann beispielsweise auf einer Edelmetalloberfläche, z. B. einer Goldoberfläche, mittels Thiolgruppen, vorzugsweise über einen Spacer bzw. Linker, erfolgen.

[0019] Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann zur elektronisch gesteuerten in situ Synthese von Nukleinsäuren,

z. B. DNA/RNA-Oligomeren benutzt werden, wobei als temporäre Schutzgruppen elektronisch abspaltbare Schutzgruppen, wie etwa p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-(p-Nitrophenyl)ethyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrobenzyloxycarbonyl oder/und 2,4-(p-Dinitrophenylethyl)oxycarbonyl verwendet werden können. Gegebenenfalls können auch Kombinationen von photoaktivierbaren Schutzgruppen, chemischen Schutzgruppen oder/und elektronischen Schutzgruppen eingesetzt werden. Die orts- oder/und zeitaufgelöste Rezeptorsynthese kann durch gezielte Ansteuerung der Elektroden der Detektionsmatrix, gezielte Fluidzufuhr in definierte Bereiche oder Bereichsgruppen auf dem Träger oder/und gezielte Belichtung über die Lichtquellenmatrix erfolgen.

[0020] Die vorliegende Erfindung ermöglicht erhebliche Verbesserungen gegenüber bekannten Analytbestimmungsverfahren, beispielsweise dadurch, dass ein integriertes elektronisches System zur Rezeptorsynthese und zur Analytdetektion ohne bewegliche Teile bereit gestellt wird. Durch unterschiedliche Ausführungen der Elektrodenstrukturen kann die Detektion variiert werden. Durch Kombination von Licht, Fluidzufuhr und elektronischer Detektion kann auch eine verbesserte online-Prozesskontrolle erreicht werden.

[0021] Weiterhin soll die vorliegende Erfindung durch folgenden Abbildungen erläutert werden:

[0022] Fig. 1 zeigt den prinzipiellen Aufbau eines elektronischen integrierten Synthese-Analyse(eISA)-Systems. Das in Fig. 1A gezeigte System enthält 3 Schichten, eine Lichtquellenmatrix (2), einen mikrofluidischen Träger (4) und eine elektronische Detektionsmatrix (6). Die in Fig. 1B gezeigte Vorrichtung besteht aus 2 Schichten, nämlich der Lichtquellenmatrix (2a) und einem mikrofluidischen Träger mit integrierter elektronischer Detektionsmatrix (4a).

[0023] Fig. 2 zeigt unterschiedliche Ausführungsformen zur Immobilisierung von Rezeptoren, z. B. eines DNA-Oligomerstranges, auf der Elektrodenstruktur. Gemäß Fig. 2A ist eine elektrisch leitende Schicht (12) und darüber eine Permeationsschicht (14), vorgesehen, an die der Rezeptor, z. B. ein DNA-Oligomer (16), über einen Spacer (18) kovalent oder nicht-kovalent gebunden ist. Gemäß Fig. 2B ist der Rezeptor (16a) über einen Spacer (18a) direkt kovalent oder nicht-kovalent an die elektrisch leitende Schicht (12a) gebunden.

[0024] Gemäß Fig. 3 ist der Rezeptor unmittelbar auf der elektrisch leitfähigen Schicht (22) gebunden. Dabei besteht die Oberfläche des mikrofluidischen Trägers alternierend aus isolierenden (24) und elektrisch leitfähigen (26) Bereichen, wobei der Rezeptor (28) in einem elektrisch leitenden Bereich über einen Spacer (30) gebunden ist.

[0025] Fig. 4 ist eine detaillierte Darstellung der Bindung eines DNA-Oligonukleotidstranges über einen Spacer an einen elektrisch leitfähigen Bereich (Elektrode) des Trägers.

[0026] Fig. 5A zeigt einen mikrofluidischen Reaktionsträger (32) mit einem Mikrokanal (34) im Inneren des Trägers und Eintritts- (36) bzw. Austrittsöffnungen (38) für Fluid. In Fig. 5B ist das Muster einer Elektrodenstruktur (40) mit elektrisch leitfähigen Anschlüssen (40a) in Verbindung mit einem Ausschnitt der Kanalstruktur (34a) des in Fig. 5A gezeigten Trägers zu erkennen.

[0027] Eine alternative Elektrodenstruktur (42) in Verbindung mit einer Kanalstruktur (44) des Trägers (46) ist in Fig. 6A und Fig. 6B gezeigt. Die in Fig. 6B gezeigten elektrisch leitfähigen Anschlüsse (42a) verlaufen von den Elektroden (42) zu einem Rand des Trägers.

[0028] In Fig. 7A und Fig. 7B ist eine Projektion der Lichtquellenmatrix durch den mikrofluidischen Träger auf die elektronische Detektionsmatrix gezeigt. Der Träger (50) enthält eine Lichtquellenmatrix (52) mit aktiven Punkten

(52a) und nicht-aktiven Punkten (52b), einen Fluidikbereich (54) mit einem oder mehreren Kanälen (54a) und Struktur-bereichen der Trägermatrix (54b) sowie elektronische Detektionsmatrix (56) mit mehreren Elektroden (56a) und Nichtelektroden-Bereichen (56b). Auf den Elektroden sind Rezeptoren (58) immobilisiert. Die Elektroden verfügen weiterhin über einen elektrisch leitfähigen Anschluss (60). Vorzugsweise sind aktive Punkte der Lichtquellenmatrix (52a) und der elektronischen Detektionsmatrix (56a) unmittelbar übereinander angeordnet.

[0029] Fig. 8 zeigt Varianten der Anschlusstechnik zur Messung eines elektronischen Detektionssignals, z. B. eine Glas, z. B. Pyrex/Metall, z. B. eine Silizium/Glas, z. B. Pyrex-Sandwich-Struktur. Bei der in Fig. 8A gezeigten Ausführungsform des Trägers (70) sind Elektroden, vorzugsweise transparente Elektroden, in Form von Spalten (72) und Reihen (74) auf der Ober- bzw. Unterseite des Fluidkanals (76) angeordnet.

[0030] Bei der in Fig. 8B gezeigten Ausführungsform weist die Trägerstruktur (80) eine Sandwich-artige Anordnung auf, wobei zwei Deckschichten (82a, 82b) ober- bzw. unterhalb einer das Fluidiksystem enthaltenden Strukturschicht (84) angeordnet sind. Die Deckschichten (82a, 82b) sind vorzugsweise, zumindest im Bereich der Mikrokanäle (84a), optisch transparent, z. B. aus Glas. Die Zwischenschicht (84) besteht zumindest teilweise aus einem leitfähigen Material, z. B. aus Metall, z. B. Silicium. An den einen Mikrokanal (84a) umgebenden Wänden (86, 88) der Strukturschicht (84) können leitende Subschichten (84b) vorgesehen sein, durch welche die Elektroden bereitgestellt werden.

[0031] Die in Fig. 8C gezeigte Trägerstruktur (90) ist ähnlich wie die Trägerstruktur gemäß Fig. 8B aufgebaut. Sie enthält 2, vorzugsweise optisch transparente, Deckschichten (92a, 92b) und dazwischen eine strukturierte Schicht (94), z. B. eine Metallschicht, wie etwa Silicium mit Mikrokanälen (94a). Die dem Mikrokanal benachbarten Wände der Strukturschicht (94) enthalten – mindestens teilweise – eine elektrisch leitfähige Subschicht (96), z. B. eine positiv geladene Schicht. Auf der Ober- oder/und Unterseite des Mikrokanals (94) sind Gegenelektroden, vorzugsweise transparente Gegenelektroden (98) angeordnet.

[0032] Während die in Fig. 8 gezeigten Ausführungsformen insbesondere für Träger geeignet sind, die nach dem Durchlichtprinzip arbeiten, zeigt Fig. 9 eine Ausführungsform für Rücklicht. Die Trägerstruktur (100) enthält eine optisch transparente Deckschicht (102), durch die das Licht der Lichtquellenmatrix nicht gezeigt eingestrahlt und wieder rückgestrahlt werden kann. Weiterhin ist eine Strukturschicht (104) vorgesehen, die vorzugsweise aus Metall oder einem anderen ganz oder teilweise leitfähigen Material, z. B. einem dotierten Kunststoff, besteht. Besonders bevorzugt ist das Material der Strukturschicht Silicium. In der Strukturschicht (104) sind Mikrokanäle (104a, 104b, 104c) vorgesehen. Beim Mikrokanal (104a) sind eine Elektrode (–) am Boden des Mikrokanals sowie ein externer Gegenpol (+) vorgesehen. Beim Mikrokanal (104b) ist eine Elektrode (–) am Boden und Gegenpole (+) an der Wand vorgesehen. Beim Mikrokanal 104c ist eine Elektrode (–) am Boden und ein interner Gegenpol (+) an der Decke, z. B. eine transparente Elektrode wie zuvor beschrieben, vorgesehen.

[0033] Fig. 9B ist eine Draufsicht der in Fig. 9A dargestellten Vorrichtung und zeigt die Trägerstruktur (100) mit dem Mikrokanal (110) und entlang des Mikrokanals angeordnete Elektroden (112).

[0034] Fig. 10 zeigt schließlich bevorzugte Nukleotidbausteine für die elektronisch gesteuerte in situ Nukleinsäuresynthese. Py ist eine elektronisch abspaltbare Schutzgruppe, z. B. p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-(p-Nitrophenyl)ethylox-

ycarbonyl, 2,4-Dinitrobenzyloxycarbonyl oder 2,4-(p-Dinitrophenyl)ethyloxycarbonyl.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung von Analyten umfassend die Schritte:

(a) Bereitstellen einer Vorrichtung umfassend

- (i) eine Lichtquellenmatrix,
- (ii) einen mikrofluidischen Träger mit Kanälen, in denen sich mehrere vorbestimmte Bereiche befinden, an denen jeweils unterschiedliche Rezeptoren auf dem Träger immobilisiert sind,
- (iii) Mittel zur Zufuhr von Fluids zum Träger und zur Ableitung von Fluids aus dem Träger und
- (iv) eine elektronische Detektionsmatrix mit mehreren Elektroden, die den vorbestimmten Bereichen mit immobilisierten Rezeptoren auf dem Träger zugeordnet sind,

(b) Inkontaktbringen des Trägers mit einer Analyten enthaltenden Probe und

(c) Bestimmen der Analyten durch elektronische Detektion über deren Bindung an die auf dem Träger immobilisierten Rezeptoren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine programmierbare Lichtquellenmatrix ausgewählt aus einer Lichtventilmatrix, einem Spiegelarray und einem UV-Laser-Array verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen mikrofluidischen Träger mit geschlossenen Kanälen verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Vorrichtung verwendet, in der zumindest die Komponenten (ii), (iii) und (iv) in integrierter Form vorliegen.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Elektroden verwendet, die ein leitfähiges Material wie etwa ein Metall, ein leitfähiges Polymer oder ein leitfähiges Glas enthalten.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Elektroden mit einer Fläche im Bereich von 15–250.000  $\mu\text{m}^2$  verwendet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Detektion eine Messung der Leitfähigkeit, der Impedanz, der Spannung und/oder des Stromes über die Elektroden umfasst.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Messung eine potentiometrische Messung, eine cyclovoltametrische Messung, eine amperometrische Messung oder eine chronopotentiometrische Messung umfasst.

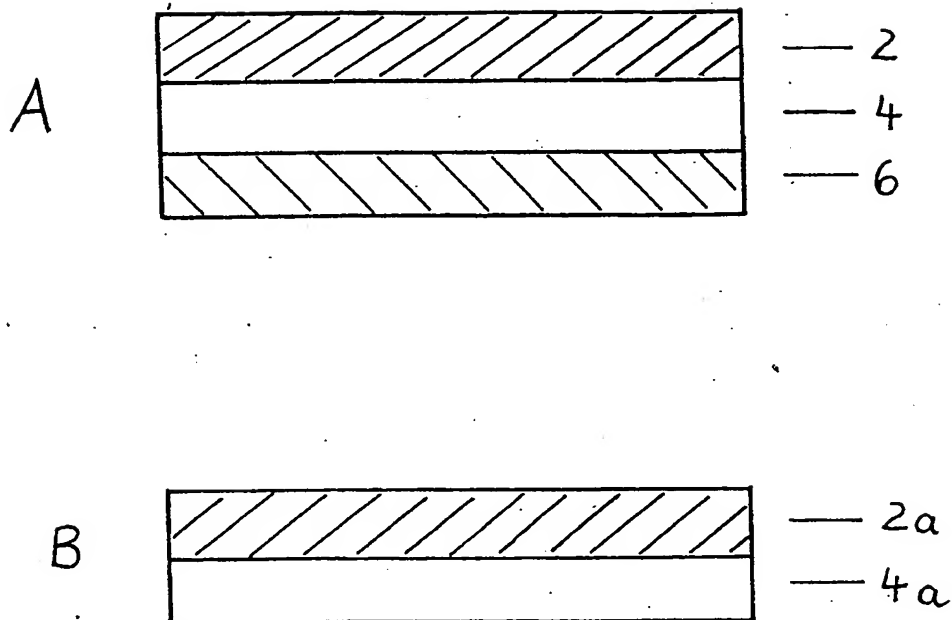
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektion einen durch die Lichtquellenmatrix initiierten Redox-Prozess umfasst, der mit der Bindung von Analyten an die auf dem Träger immobilisierten Rezeptoren korreliert.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Rezeptoren ausgewählt werden aus Biopolymeren wie etwa Nukleinsäuren, Nukleinsäureanaloge, Proteinen, Peptiden und Kohlenhydraten.

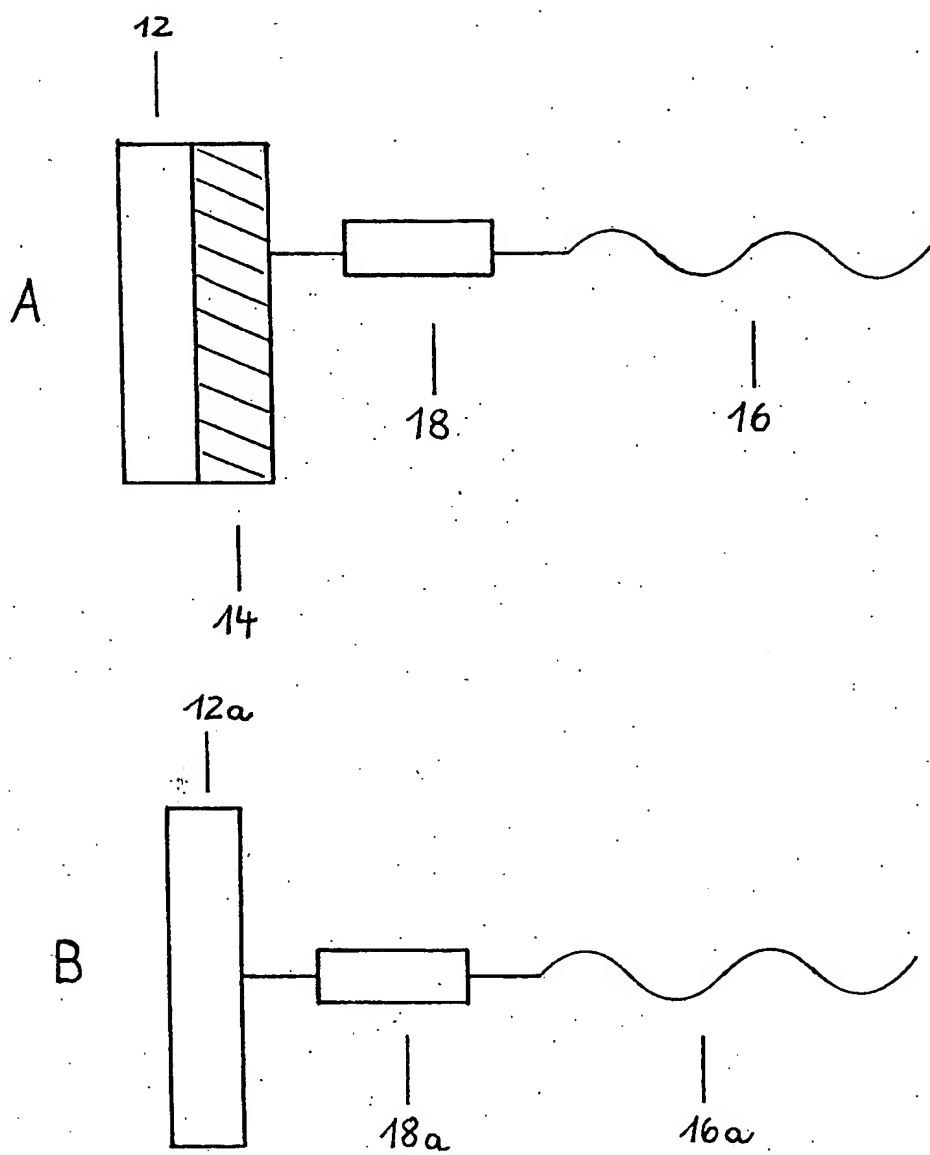
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Rezeptoren aus Nukleinsäuren und Nukleinsäureanaloge ausgewählt werden und die Bindung der Analyten eine Hybridisierung ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man mehrere Analyten parallel in der Probe bestimmt.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens 50, vorzugsweise mindestens 100 Analyten parallel bestimmt. 5
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Immobilisierung der Rezeptoren an den Träger durch kovalente Bindung, nicht-kovalente Selbstassemblierung, Ladungswechselwirkung oder Kombinationen davon erfolgt. 10
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Synthese der Rezeptoren in situ auf dem Träger erfolgt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Synthese der Rezeptoren umfasst: 15  
das Leiten von Fluid mit Rezeptor-Synthesebausteinen über den Träger, das orts- oder/und zeitspezifische Immobilisieren der Bausteine an jeweils vorbestimmten Positionen auf dem Träger und das Wiederholen dieser Schritte bis die gewünschten Rezeptoren an den jeweils vorbestimmten Positionen synthetisiert worden sind. 20
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Synthese der Rezeptoren mindestens einen durch die Lichtquellenmatrix initiierten Belichtungsschritt oder/und einen durch die elektronische Detektionsmatrix vermittelten Prozessschritt umfasst. 25
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Synthese der Rezeptoren eine on-line Prozessüberwachung umfasst. 30
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die on-line Prozessüberwachung durch die elektronische Detektionsmatrix erfolgt.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass für die Synthese der Rezeptoren elektronisch abspaltbare Schutzgruppen wie etwa p-Nitrobenzyloxycarbonyl oder 2,4-Dinitrobenzyloxycarbonyl verwendet werden. 35
21. Vorrichtung zur Bestimmung von Analyten, umfassend 40  
(i) eine Lichtquellenmatrix,  
(ii) einen Träger mit mehreren vorbestimmten Positionen, an denen jeweils unterschiedliche Rezeptoren auf dem Träger immobilisiert sind, 45  
(iii) Mittel zur Zufuhr von Fluids zum Träger und zur Ableitung von Fluids aus dem Träger und  
(iv) eine elektronische Detektionsmatrix mit mehreren Elektroden, die den vorbestimmten Positionen mit immobilisierten Rezeptoren auf dem Träger zugeordnet sind. 50
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, in der zumindest die Komponenten (ii), (iii) und (iv) in integrierter Form vorliegen.
23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger zwischen Lichtquellenmatrix und elektronischer Detektionsmatrix angeordnet ist. 55
24. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 23 in einem Verfahren zur parallelen Bestimmung einer Vielzahl von Analyten. 60

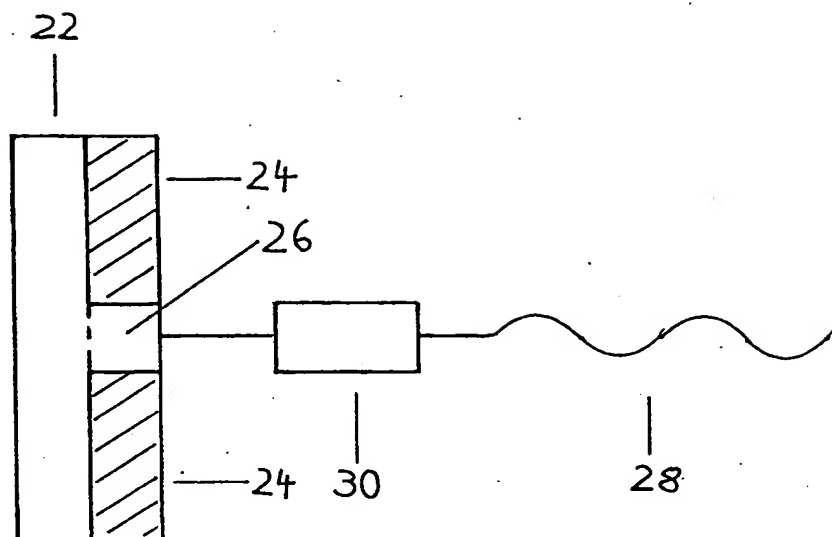
Figur 1:



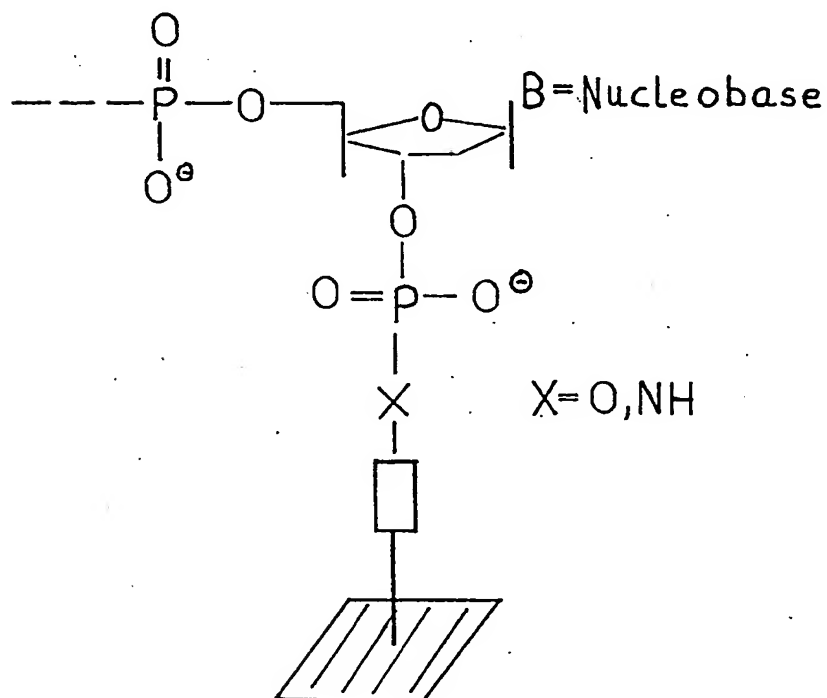
Figur 2:



Figur 3:

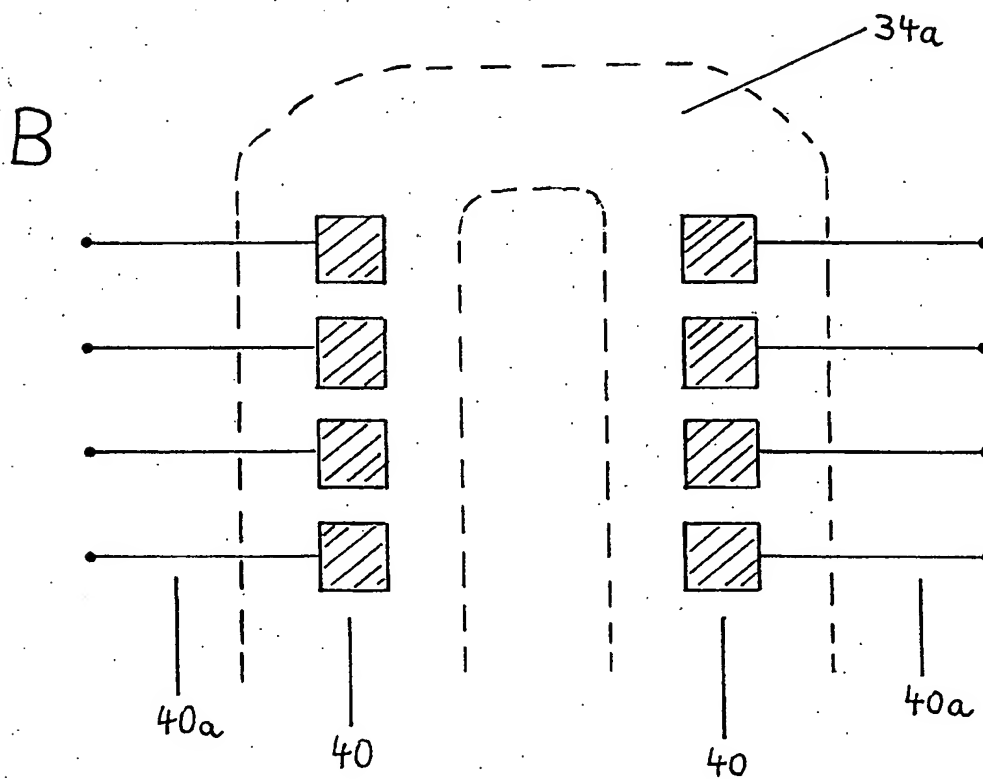
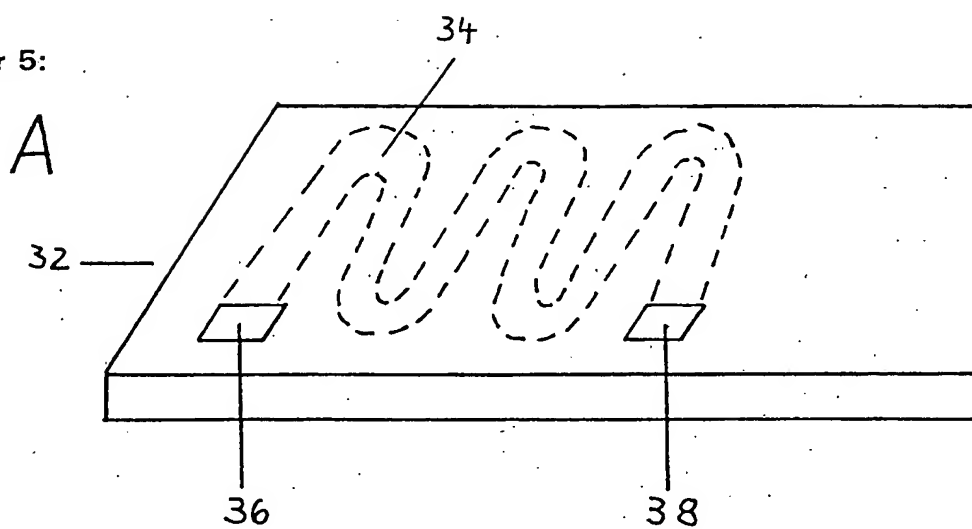


Figur 4:

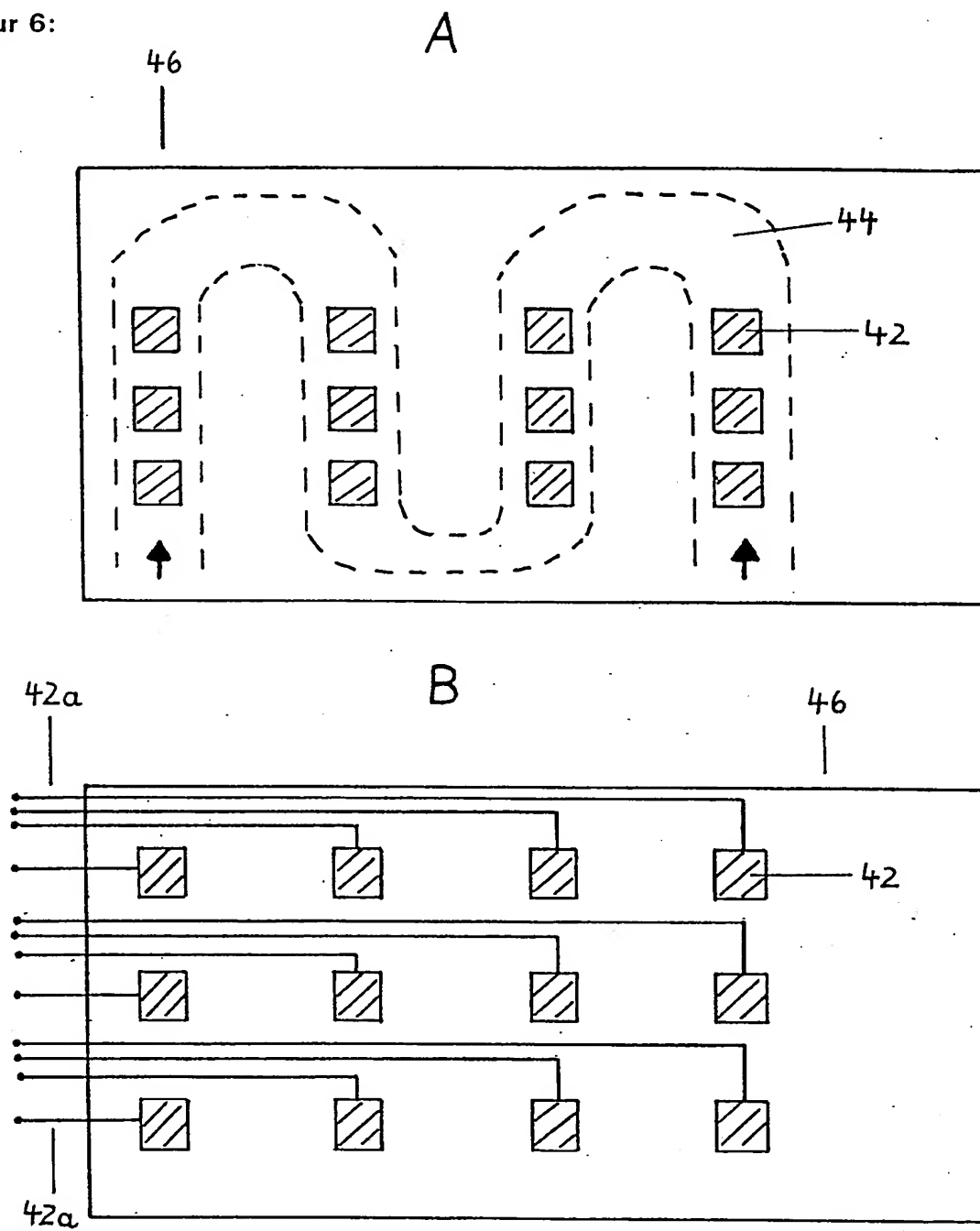




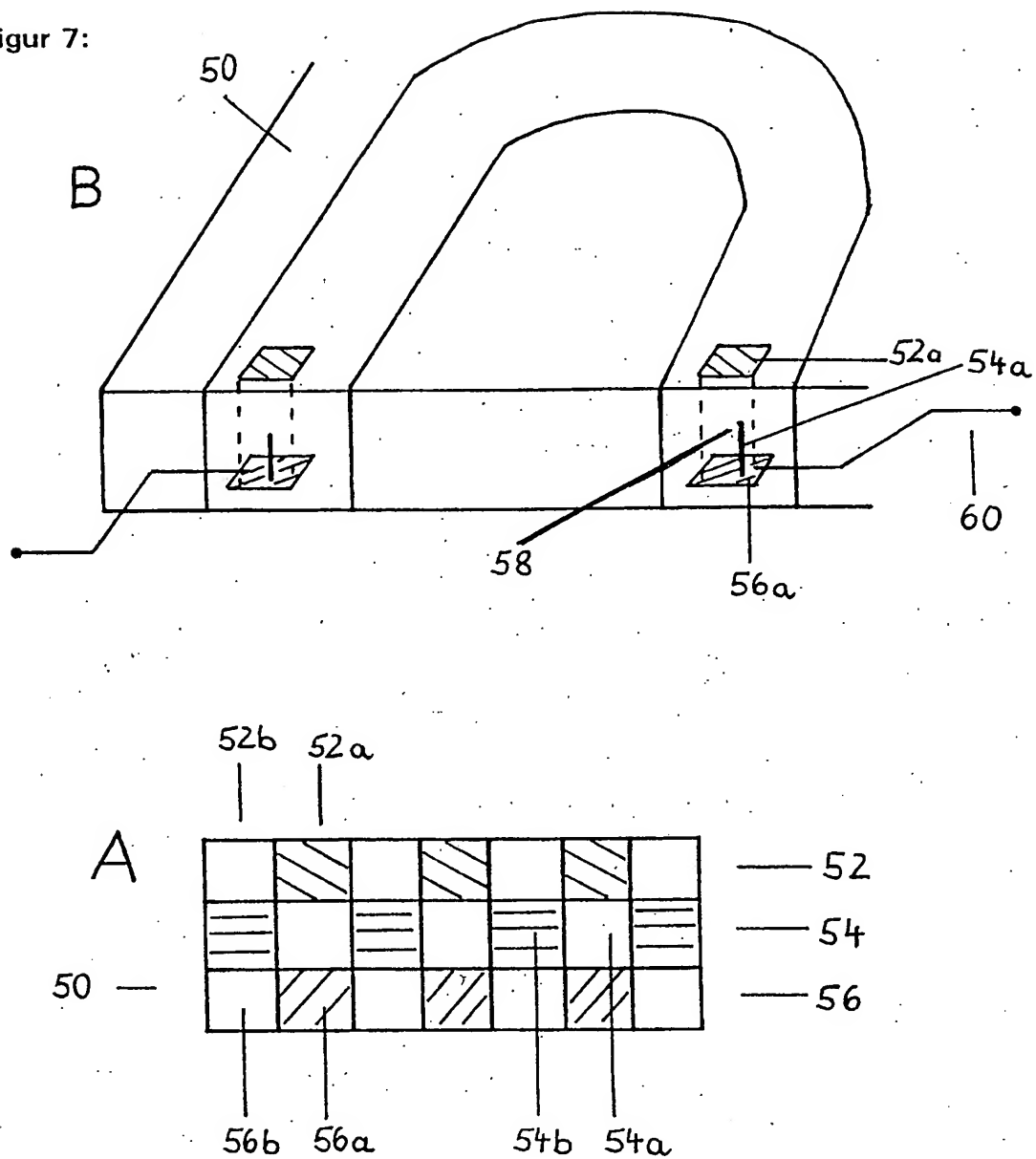
Figur 5:



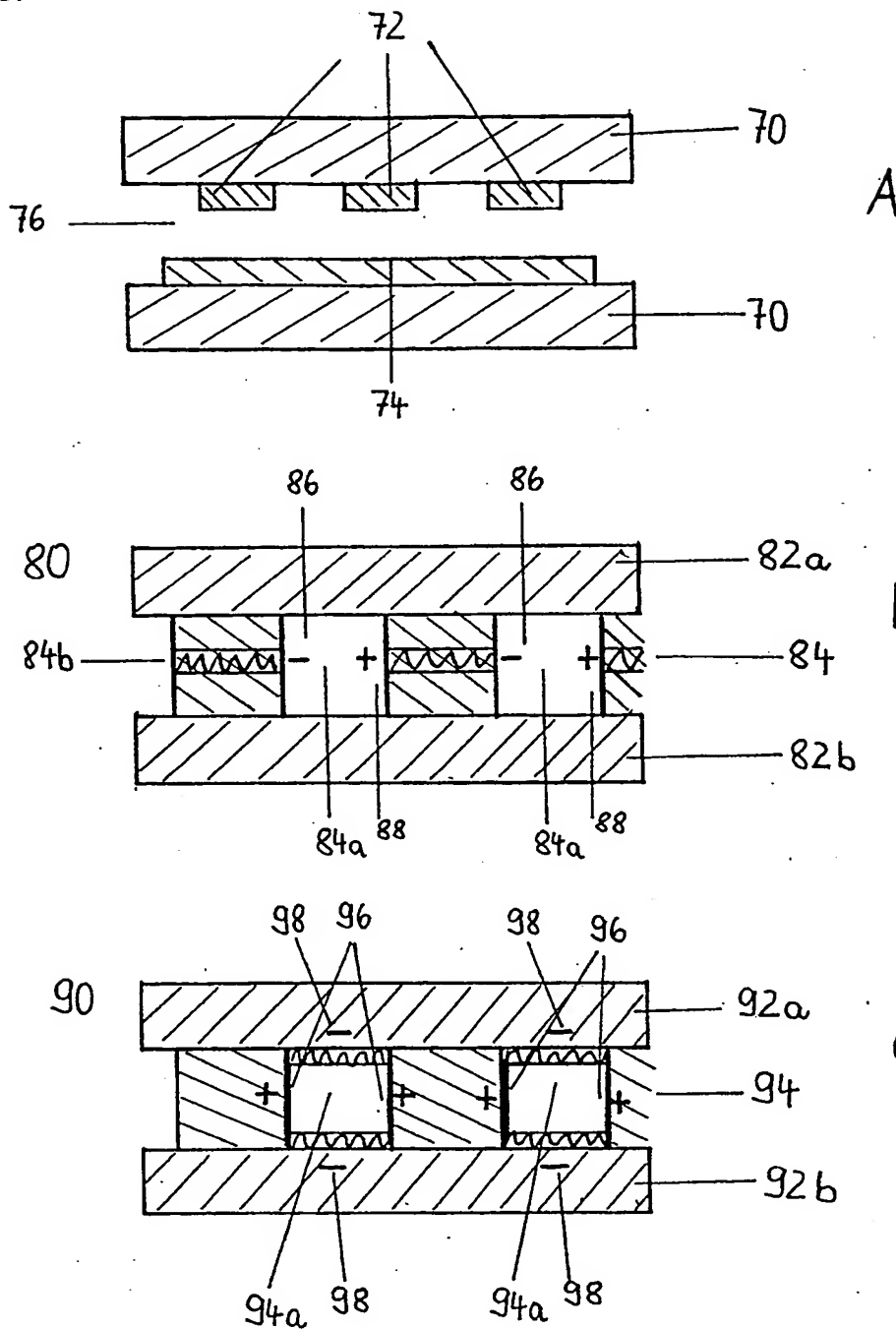
Figur 6:



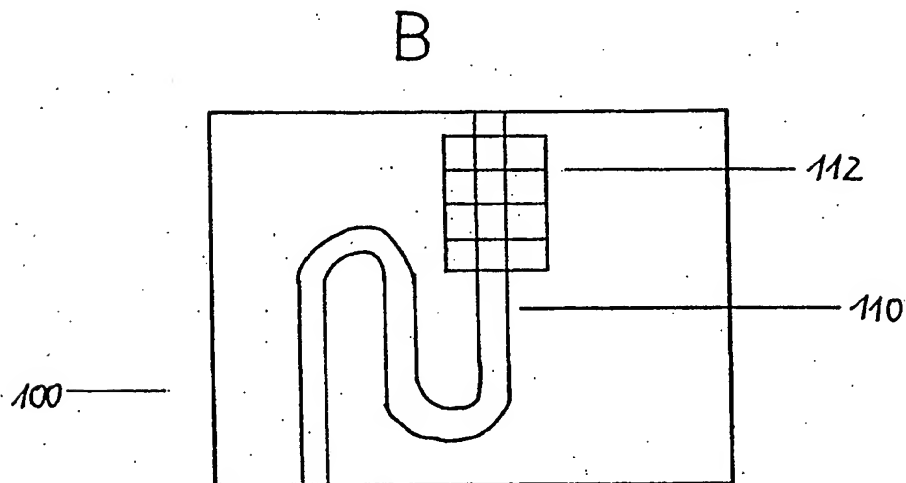
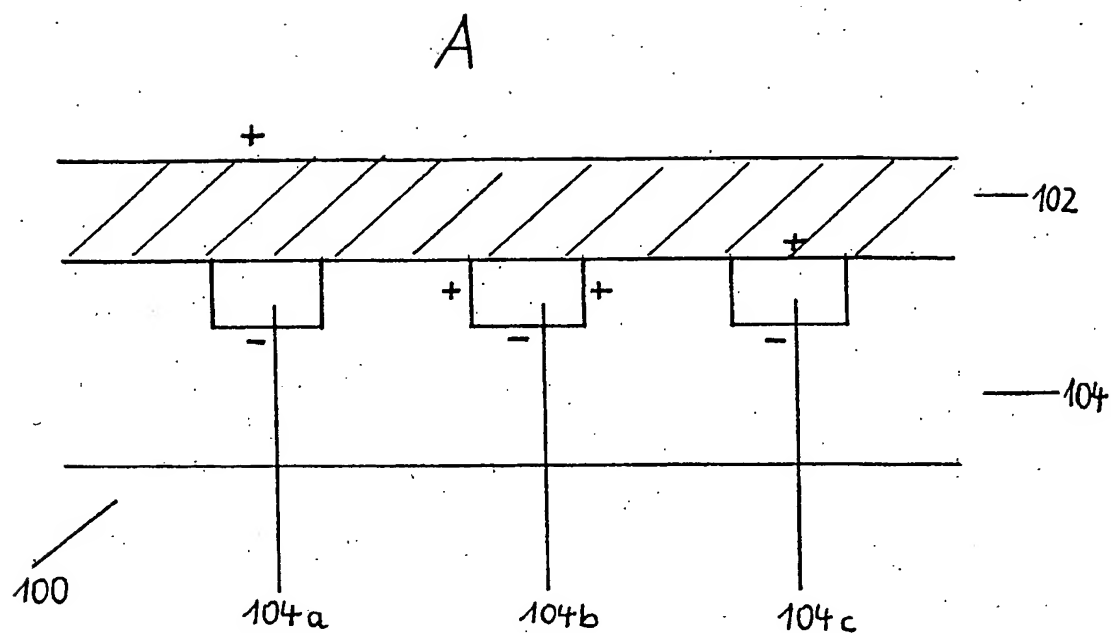
Figur 7:



Figur 8:



Figur 9:



Figur 10:

